

氏 名	中野 雄介
学 位 の 種 類	博士 ( 医学 )
学 位 記 番 号	第 5769 号
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	Mitotic arrest deficiency 2 induces carcinogenesis in mucinous ovarian tumors (Mitotic arrest deficiency 2 は卵巣粘液腫瘍における発癌を誘導する)
論文審査委員	主 査 石河 修 教授                      副 査 平川 弘聖 教授 副 査 若狭 研一 教授

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

卵巣粘液性腫瘍は同一腫瘍内に悪性度の異なる病変が混在し、その発生過程において良性から境界悪性を経て悪性化するということが近年報告されている。また多くのガン細胞では細胞周期における M 期チェックポイント機構に異常が生じていることが知られており、そのことが癌化と関連があるという報告もされている。そこで今回われわれは M 期チェックポイント蛋白である Mad2 (mitotic arrest deficient 2) の発現をそれぞれの悪性度において検討した。

### 【対象・方法】

当施設で手術をおこなった卵巣粘液性嚢胞腺腫 30 例、卵巣粘液性境界悪性腫瘍 55 例、卵巣粘液性腺癌 43 例を対象とした。それぞれの手術標本におけるパラフィン包埋切片を用いて MAD2L1 抗体により免疫組織化学染色を行った。免疫組織化学染色の結果を Sinicrope のスコアリング方法 (Weighted-score) でスコア化した。それぞれの悪性度毎に 3 群に分け、Mann-WhitneyU 検定によって検討した。また卵巣粘液性腺癌については進行期別および MAD2 発現の高低によりさらに検討をおこなった。

### 【結果】

平均年齢はそれぞれ卵巣粘液性嚢胞腺腫が 52.5 歳、卵巣粘液性境界悪性腫瘍が 47.3 歳、卵巣粘液性腺癌が 53.4 歳であり有意差を認めなかった。進行期は境界悪性 I 期 52 例 (94.5%) II 期 1 例 (1.8%)、III 期 2 例 (3.8%) であり、悪性 I 期 25 例 (58.1%)、II 期 8 例 (18.6%)、III/IV 期 10 例 (23.3%) であった。Weighted-score の平均は嚢胞腺腫が 3.2 点、境界悪性腫瘍が 4.8 点、腺癌が 10.5 点であった。検定の結果、悪性と良性および悪性と境界悪性において有意差 ( $P < 0.05$ ) をみとめた。また腺癌進行期別では I 期と III/IV 期および II 期と III/IV 期において有意差 ( $P < 0.05$ ) をみとめた。しかしながら、腺癌において MAD2 低発現群と高発現群において予後には有意差をみとめなかった ( $P = 0.903$ )。

### 【結論】

卵巣粘液性腫瘍においてその悪性化していく過程に MAD 2 蛋白の過剰発現が要因のひとつになっている可能性が示唆された。また MAD 2 の過剰発現が癌の進行にも関与している可能性が示唆された。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

卵巣粘液性腫瘍は同一腫瘍内に悪性度の異なる病変が混在し、その発生過程において良性から境界悪性を経て悪性化するということが近年報告されている。また、多くの癌細胞では細胞周期における分裂期 (M 期) チェックポイント機構に異常が生じていることが知られており、その染色体不安定化が癌化と関連があるという報告もされている。そこで、M 期チェックポイント蛋白である MAD2 (mitotic arrest deficient 2) の発現をそれぞれ異なる悪性度の卵巣粘液性腫瘍において検討することで、卵巣粘液性腫瘍における発癌のメカニズムのひとつを解明することを目的とした。

対象は、1999 年から 2010 年の間に当施設で手術をおこなった卵巣腫瘍のうち、インフォームドコ

ンセントの得られた良性卵巣粘液性腫瘍 30 例、境界悪性卵巣粘液性腫瘍 55 例、悪性卵巣粘液性腫瘍 43 例を対象とした。良性、境界悪性、悪性の 3 群について、それぞれの手術標本におけるパラフィン包埋切片を用いて MAD2L1 抗体により免疫組織化学染色を行った。免疫組織化学染色の結果をスコアー化し比較検討した。また、悪性については進行期別および MAD2 発現の高低によりさらに検討をおこなった。

平均年齢はそれぞれ良性が 52.5 歳、境界悪性が 47.3 歳、悪性が 53.4 歳であり有意差を認めなかった。進行期は境界悪性Ⅰ期 52 例(94.5%)Ⅱ期 1 例(1.8%)、Ⅲ期 2 例(3.8%)であり、悪性Ⅰ期 25 例(58.1%)、Ⅱ期 8 例(18.6%)、Ⅲ/Ⅳ期 10 例(23.3%)であった。Weighted-score の平均は良性が 3.2 点、境界悪性が 4.8 点、悪性が 10.5 点で、悪性と良性および悪性と境界悪性において有意差をみとめた。また、悪性での進行期別ではⅠ期とⅢ/Ⅳ期およびⅡ期とⅢ/Ⅳ期において有意差をみとめた。しかしながら、悪性において MAD2 低発現群と高発現群において予後には有意差をみとめなかった。

卵巣粘液性腫瘍において、MAD2 の過剰発現がその悪性化の要因のひとつになっている可能性が示唆された。

また MAD2 の過剰発現が癌の進行にも関与している可能性が示唆された。

以上の研究結果は、卵巣粘液腫瘍における悪性化のメカニズム解明につながる重要な臨床的研究である。よって本研究は、博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。